

## 1. IME ZDRAVILA

Epirubicin Teva 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 2 mg epirubicinijevega klorida

- 1 viala s 5 ml raztopine vsebuje 10 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala z 10 ml raztopine vsebuje 20 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala s 25 ml raztopine vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala s 75 ml raztopine vsebuje 150 mg epirubicinijevega klorida
- 1 viala s 100 ml raztopine vsebuje 200 mg epirubicinijevega klorida

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 3,5 mg natrija

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje.

Bistra rdeča tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja pri zdravljenju karcinomov in sicer:

- raka dojke
- raka želodca

V obliki intravezikalnega dajanja se epirubicin uporablja pri zdravljenju :

- papilarnega prehodnoceličnega raka sečnika
- neinvazivnega (karcinoma in-situ) raka sečnika
- za preprečevanje ponovitve površinskega raka sečnika po transuretralni resekciji.

Pri intravezikalni uporabi je mogoče potrditi pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem samo pri bolnikih, za katere je živo oslABLJENO cepivo BCG kontraindicirano ali neprimerno.

Zdravilo Epirubicin Teva se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Intravensko dajanje

Priporočeno je, da se rdeča raztopina, ki mora biti bistra in prosojna, injicira preko kanala intravenske infuzije fiziološke raztopine ali 50 mg/ml (5 %) glukoze v trajanju do 30 minut (odvisno od odmerka in volumna infuzije). Igla mora biti pravilno nameščena v žilo. Ta način zmanjša tveganje za nastanek tromboze in ekstrapazacije, ki lahko povzroči hudo obliko celulitisa ali nekroze. V primeru ekstrapazacije

je treba dajanje nemudoma prekiniti. Pri injiciranju v majhne vene in večkratnem injiciranju v isto veno se lahko pojavi venska skleroza.

### ***Običajni odmerki (rak želodca)***

Če se epirubicinijev klorid uporablja v monoterapiji, je priporočen odmerek za odrasle 60–90 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Dati ga je treba v intravensko, v trajanju 3–5 minut. Odmerek se daje v enkratnem odmerku ali pa se ga daje 2-3 dni zaporedoma. Odmerek se ponovi v 21 dnevni intervalih.

Pri režimu odmerjanja je potrebno upoštevati krvno sliko bolnika.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, vključno z nevtropenijo/nevtropenijo s povišano telesno temperaturo ter trombocitopenijo (ki lahko je lahko prisotna še 21. dan), bo morda potrebna sprememba odmerka ali odložitev naslednjega odmerka.

### ***Kombinirana kemoterapija***

Če epirubicinijev klorid uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili proti tumorjem, morajo biti odmerki ustrezno zmanjšani. Običajni odmerek za rak želodca je 50 mg/m<sup>2</sup>.

### ***Veliki odmerki (rak dojke)***

Pri uporabi epirubicina kot edinega zdravila za zdravljenje raka dojke z velikimi odmerki je režim uporabe zdravila naslednji:

Za zdravljenje z velikim odmerkom epirubicina je le-ta lahko apliciran kot intravenski bolus v trajanju 3–5 minut ali kot infuzija v trajanju do 30 minut.

Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, je priporočen odmerek epirubicinijevega klorida od 100 mg/m<sup>2</sup> (kot enojni odmerek 1. dan) do 120 mg/m<sup>2</sup> (v dveh razdeljenih odmerkih na 1. in 8. dan), vsake 3–4 tedne, v kombinaciji z intravenskim ciklofosamidom in 5-fluorouracilom in peroralnim tamoksifenom.

Manjši odmerki (60–75 mg/m<sup>2</sup> za običajno zdravljenje in 105-120 mg/m<sup>2</sup> za zdravljenje z velikimi odmerki) so priporočljivi za bolnike, ki imajo okvarjen kostni mozeg zaradi prejšnjih kemoterapij ali radioterapije, zaradi starosti ali neoplastične infiltracije kostnega mozga. Skupni odmerek v enem ciklu se lahko razdeli na 2–3 zaporedne dni.

### ***Posebne skupine bolnikov***

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih je priporočeno zmanjšanje odmerka.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost uporabe epirubicina pri otrocih ni bila dokazana.

#### *Poslabšano delovanje jeter*

Ker se zdravilo izloča v glavnem preko jeter, mora biti odmerek pri bolnikih z okvarjeno funkcijo jeter zmanjšan kot je opisano spodaj, s čimer se izognemo povečanju skupne toksičnosti.

| Serumski bilirubin | AST (aspartat aminotransferaza)        | Zmanjšanje odmerka         |
|--------------------|--|----------------------------|
| 1,4–3 mg/100 ml    | 2 - 4-kratna zgornja normalna vrednost | Zmanjšanje odmerka za 50 % |
| > 3 mg/100 ml      | > 4-kratna zgornja normalna vrednost   | Zmanjšanje odmerka za 75 % |

#### *Poslabšano delovanje ledvic*

Pri zmerni ledvični insuficienci odmerka ni potrebno zmanjšati, ker se preko ledvic izloči le manjši del epirubicina. Vendar je pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (serumski kreatinin > 450 µmol/l) priporočeno zmanjšanje odmerka.

### **Odmerjanje - Intravezikalno dajanje**

Za navodila za redčenje zdravila pred dajanjem glejte tudi poglavje 6.6.

Epirubicin se lahko daje intravezikalno za zdravljenje površinskega raka sečnika, karcinoma in-situ in profilaktično za preprečitev ponovitve po transuretralni resekciji. Intravezikalno ga ne smemo dajati za zdravljenje invazivnih tumorjev, ki so prodrli sluznično opno mehurja; v takšnih situacijah je bolj primerno sistematsko zdravljenje ali kirurški poseg.

Uporabljajo se različni režimi odmerjanja; spodaj navedeni lahko služijo za orientacijo:

Za zdravljenje papilarnega prehodnoceličnega raka sečnega mehurja je priporočljivo tedensko vkapavanje 50 mg/50 ml (razredčeno s fiziološko raztopino ali sterilno vodo) v sečni mehur, 8 tednov zaporedoma. V primeru lokalne toksičnosti (kemični cistitis) priporočamo zmanjšanje odmerka na 30 mg/50 ml.

Karcinom in-situ: do 80 mg/50 ml (glede na to, kako posameznik zdravilo prenaša)

Za preprečevanje lokalne ponovitve po transuretralni resekciji površinskih tumorjev priporočamo enkrat tedensko dajanje 50 mg/50 ml za obdobje 4 tednov, nato pa 11 mesečnih vkapanj z enakimi odmerki.

### **Tabela za razredčenje raztopine za vkapavanje v mehur**

| Potrebni odmerek epirubicinijevega klorida | Volumen 2 mg/ml injekcije epirubicinijevega klorida | Volumen razredčevalne sterilne vode za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) sterilne solnice | Skupen volumen raztopine za vkapavanje v mehur |
|--|---|---|--|
| 30 mg                                      | 15 ml   | 35 ml   | 50 ml  |
| 50 mg                                      | 25 ml   | 25 ml   | 50 ml  |
| 80 mg                                      | 40 ml   | 10 ml   | 50 ml  |

Raztopino je potrebno pustiti v mehurju 1–2 uri . Bolnik 12 ur pred posegom ne sme zaužiti nobene tekočine, da urin ne bi preveč razredčil zdravila. Bolnika je potrebno vsake toliko časa obrniti, po končanem posegu pa mu je treba naročiti, naj z uriniranjem izprazni mehur.

### **Način uporabe**

Epirubicin je namenjen samo za intravensko ali intravezikalno dajanje.

Epirubicin se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno.

Za intravezikalno uporabo je potrebno zdravilo razredčiti (glejte poglavje 6.6).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge antracikline ali antracendione.

### **Dojenje**

*Intravensko dajanje pri bolnikih:*

- s persistentno mielosupresijo,
- s hudo motnjo v delovanju jeter,
- s hudo miokardno insuficienco (vključno s 4. stopnjo mišičnega popuščanja srca, akutnim srčnim napadom in predhodnim srčnim napadom, ki je povzročil 3. in 4. stopnjo mišičnega popuščanja srca, akutnimi vnetnimi srčnimi boleznimi),

- z nedavnim miokardnim infarktom,
- z nestabilno angino pektoris,
- s kardiomiopatijo,
- s hudimi aritmijami,
- z akutnimi sistemskimi okužbami,
- predhodno zdravljenih z največjimi kumulativnimi odmerki epirubicinijevega klorida in/ali drugih antraciklinov ali antracendionov (glejte poglavje 4.4).

*Intravezikularno dajanje pri bolnikih:*

- z okužbami sečil,
- vnetjem sečnega mehurja,
- s hematurijo,
- z invazivnimi tumorji, ki so predrli mehur,
- s težavami pri vstavljanju katetra,
- z velikim volumnom rezidualnega urina,
- s skrčenim sečnim mehurjem.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

***Splošno*** – Zdravilo Epirubicin Teva se sme uporabljati le pri bolnikih, ki so pod strogim nadzorom zdravnika, ki je specializiran za uporabo citotoksične terapije.

Epirubicina se ne sme dati subkutano ali intramuskularno.

Začetno zdravljenje zahteva natančno spremljanje nivoja izhodiščnih vrednosti različnih laboratorijskih parametrov in delovanja srca.

Če je epirubicin apliciran kot kontinuirana infuzija, je priporočljivo, da ga dajemo preko centralnega venskega katetra.

Bolniki, pri katerih je prisotna akutna toksičnost (kot npr. stomatitis, mukozitis, nevtropenija, trombocitopenija ali splošne okužbe) zaradi predhodnega zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami, si morajo dovolj opomoči pred pričetkom zdravljenja z epirubicinom.

Čeprav so neželeni učinki zdravljenja z velikimi odmerki epirubicinijevega klorida (npr.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> vsake 3 do 4 tedne) običajno podobni tistim pri zdravljenju z običajnimi odmerki ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> vsake 3 do 4 tedne), so nevtropenija in stomatitis/mukozitis lahko hujši. Pri zdravljenju z velikimi odmerki epirubicinijevega klorida je potrebna posebna previdnost zaradi možnosti pojava kliničnih zapletov zaradi močne mielosupresije.

***Srčna funkcija*** – Pri zdravljenju z antraciklini je prisotno tveganje za pojav kardiotoksičnosti, ki se lahko pokaže zgodaj (t.j. akutni dogodki) ali pozno (t.j. zapozneli dogodki).

Povezana je s trajnim znižanjem napetosti QRS kompleksa, s podaljšanjem sistoličnega intervala (PEP/LVET) nad normalne meje in z zmanjšanjem iztisne frakcije levega prekata. Zgodnja klinična diagnoza srčnega popuščanja, ki ga povzročijo citostatiki, je ključnega pomena za uspešno zdravljenje z digitalisom, diuretiki, perifernimi vazodilatorji, dieto z nizko vsebnostjo natrija in zadostno količino počitka. Zato je zelo pomembno spremljanje delovanja srca pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin; priporoča se ocenjevanje delovanja srca z neinvazivnimi tehnikami.

***Zgodnji (t.j. akutni) dogodki.*** Zgodnja kardiotoksičnost epirubicina se pojavi predvsem v obliki sinusne tahikardije in/ali nepravilnosti v zapisih elektrokardiograma (EKG), kot so nespecifične spremembe ST-T valov. Poročali so tudi o pojavu tahiaritmij, vključno z prezgodnjimi ventrikularnimi kontrakcijami, ventrikularno tahikardijo in bradikardijo, kot tudi atrioventrikularnim in levokračnim

blokom. Ti neželeni učinki običajno niso napoved kasnejšega razvoja pozne kardiotsičnosti, so redko klinično pomembni ter običajno niso razlog za prekinitve zdravljenja z epirubicinom.

*Pozni (zapozneli) dogodki. Zapoznela kardiotsičnost se običajno razvije v pozno v času zdravljenja z epirubicinom ali 2 do 3 mesece po zaključku zdravljenja. Poročali pa so tudi o še kasnejšem pojavu bolezni (več mesecev do več let po zaključku zdravljenja). Zapoznela kardiomiopatija se kaže v obliki zmanjšane iztisne frakcije levega prekata (LVEF) in/ali znakov oziroma simptomov kongestivnega popuščanja srca (KPS), kot so dispneja, pljučni edem, »odvisni« edem, kardiomegalija in hepatomegalija, oligurija, ascites, plevralni izliv in galopni ritem. Življenjsko nevarno kongestivno popuščanje srca je najbolj huda oblika kardiomiopatije, ki jo povzročijo antraciklini in predstavlja kumulativno od odmerka odvisno toksičnost zdravila.*

Tveganje za pojav kongestivnega popuščanja srca se hitro poveča ob povečevanju skupnega kumulativnega odmerka epirubicinijevega klorida, ki presega 900 mg/m<sup>2</sup> ali ob manjšem kumulativnem odmerku pri bolnikih, ki so prejeli obsevanje mediastinalnega predela; če želimo preseči ta kumulativni odmerek, je potrebno biti posebno previden (glejte poglavje 5.1). Pred uvedbo zdravljenja z epirubicinom je potrebno oceniti srčno funkcijo ter jo v času zdravljenja spremljati (in sicer s pomočjo EKG, z ehokardiografijo ali nuklearno izmero iztisne frakcije (s pomočjo radionuklidne angiografije)), da bi čim bolj zmanjšali tveganje za hudo okvaro srca. Tveganje lahko zmanjšamo z rednim spremljanjem iztisne frakcije levega prekata med zdravljenjem in s takojšnjo prekinitvijo dajanja epirubicina ob prvem znaku zmanjšanja funkcije. Ustrezna kvantitativna metoda za ponovno oceno srčne funkcije (ovrednotenje LVEF) vključuje večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO). Priporočljiva je ugotovitev izhodiščnih vrednosti delovanja srca s testi EKG in MUGA ali ECHO, predvsem pri bolnikih s povečanimi dejavniki tveganja za kardiotsičnost. Potrebno je ponavljanje MUGA ali ECHO testov za določitev LVEF, predvsem pri večjih, kumulativnih odmerkih antraciklina. Metoda, ki jo uporabljamo za oceno, naj bo ves čas spremljanja bolnika ista.

Pri preseganju kumulativnega odmerka 900 mg/m<sup>2</sup> epirubicinijevega klorida, je potrebna velika previdnost, in sicer zaradi tveganja za pojav kardiomiopatije.

Pri ugotavljanju maksimalnega kumulativnega odmerka epirubicinijevega klorida je potrebno upoštevati sočasno zdravljenje s potencialno kardiotsičnimi zdravili. Kumulativni odmerek 900–1000 mg/m<sup>2</sup> lahko prekoračimo le z veliko previdnostjo, tako pri običajnih kot pri velikih odmerkih epirubicinijevega klorida. Nad to ravno se tveganje za ireverzibilno kongestivno popuščanje srca zelo poveča.

Dejavniki tveganja za srčno toksičnost vključujejo tudi aktivno ali mirujočo srčnožilno bolezen, predhodno ali sočasno obsevanje mediastinalnega/perikardialnega prostora, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni ter sočasno uporabo drugih zdravil, ki zavirajo srčno kontrakcijo ali kardiotsičnih zdravil (npr. trastuzumab) s povečanim tveganjem pri starejših (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s trastuzumabom ali s kombinacijo z antraciklini kot je epirubicin, se je pojavilo srčno popuščanje (New York Heart Association [NYHA], razred II-IV). Lahko je zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtjo.

Trastuzumaba in antraciklinov, kot je epirubicin, se trenutno ne sme uporabljati v kombinaciji, razen v dobro kontroliranih kliničnih preskušanjih s spremljanjem srčne funkcije. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z antraciklini prav tako obstaja tveganje za kardiotsičnost povezano z zdravljenjem s trastuzumabom, vendar je tveganje manjše kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov.

Ker je razpolovni čas trastuzumaba približno 28 – 38 dni, je lahko trastuzumab po prenehanju zdravljenja v krvnem obtoku prisoten 27 tednov. Pri bolnikih, ki po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom prejemajo antracikline kot je epirubicin, lahko obstaja večje tveganje za kardiotsičnost. Če je možno, naj se zdravniki po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 27

tednov izogibajo zdravljenju z antraciklini. Če bolnika zdravimo z antraciklini kot je epirubicin, je treba skrbno spremljati njegovo srčno funkcijo.

Če se med zdravljenjem s trastuzumabom po terapiji z epirubicinom razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za ta namen.

Spremljanje srčne funkcije mora biti še posebej skrbno pri bolnikih, ki prejemajo velike kumulativne odmerke zdravila in tistih pri katerih so prisotni dejavniki tveganja. Starejši bolniki, otroci in bolniki s srčnimi boleznimi v anamnezi so ravno tako izpostavljeni večjemu tveganju za kardiotsičnost. Vendar pa se kardiotsičnost zaradi epirubicina lahko pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih zdravila, ne glede na to, če so prisotni dejavniki tveganja za srce. Mogoče je, da se učinki toksičnosti epirubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov seštevajo.

**Hematološka toksičnost** – Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči depresijo kostnega mozga. Hematološke preiskave so potrebne pred in med vsakim ciklom terapije z epirubicinom, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Hematološka toksičnost epirubicina se najpogosteje kaže v obliki odmerka odvisne, reverzibilne levkopenije in/ali granulocitopenije (nevtropenije), in je tudi najbolj pogosta akutna toksičnost tega zdravila, ki omejuje odmerke. Levkopenija in nevtropenija sta običajno hujšipri zdravljenju z velikimi odmerki; najnižjo točko v večini primerov dosežeta med 10. in 14. dnevom po dajanju. Stanje je običajno prehodno, saj se vrednosti belih krvnih celic/nevtrofilcev običajno normalizirajo v 21 dnevih po dajanju. Pojavi se lahko tudi trombocitopenija. Klinične posledice hude depresije kostnega mozga vključujejo povišano telesno temperaturo, okužbo, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitve, hipoksijo tkiva ali smrt.

**Sekundarna levkemija** – O pojavu sekundarne levkemije, s pred-levkemično fazo ali brez, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z antraciklini, vključno z epirubicinom. Sekundarna levkemija je bolj pogosta pri zdravljenju s temi zdravili v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNK, v kombinaciji z obsevanjem, kadar so bili bolniki predhodno močno izpostavljeni citotoksičnim zdravilom ali kadar so bili odmerki antraciklinov stopnjevani. Latentna doba tovrstnih levkemij je lahko od 1. leta do 3. let (glejte poglavje 5.1).

**Prebavila** – Epirubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis se običajno pojavi kmalu po uvedbi zdravljenja. Če gre za hudo obliko, se v nekaj dneh lahko razvije v mukozno ulceracijo. Pri večini bolnikov omenjeni neželeni učinek izzveni do tretjega tedna zdravljenja.

**Delovanje jeter** – Epirubicin se primarno izloča prek hepatobiliarnega sistema. Zato je potrebno pred zdravljenjem in ponovno med zdravljenjem oceniti serumske vrednosti skupnega bilirubina, alkalne fosfataze, ALT in AST. Pri bolnikih s povišano ravno bilirubina ali AST se lahko očistek zdravila upočasnijo, kar lahko povzroči povečanje splošne toksičnosti. Pri teh bolnikih se svetuje zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki s hudo okvaro delovanja jeter epirubicina ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.3).

**Delovanje ledvic** – Potrebno je spremljanje ravni serumskega kreatinina pred in med zdravljenjem. Pri bolnikih s serumskim kreatininom > 5 mg/dl je potrebno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

**Spremembe na mestu injiciranja** – Fleboskleroza se lahko pojavi zaradi injiciranja v majhne vene ali ponavljajočih se dajanj v isto veno. Upoštevanje navodil za dajanje bo zmanjšalo tveganje za pojav flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2).

**Ekstravazacija** – Ekstravazacija epirubicina pri intravenskem dajanju povzroča lokalizirano bolečino, hude lezije tkiva (mehurjavost, hud celulitis) in nekrozo tkiva. V primeru, da se med intravenskim dajanjem epirubicina pojavijo simptomi ekstravazacije, je potrebno dajanje zdravila nemudoma prekiniti. Neželeni učinek ekstravazacije antraciklinov lahko preprečimo ali ublažimo s takojšnjim specifičnim zdravljenjem npr. z deksrazoksanom (glejte navodilo za uporabo za zadevno zdravilo). Bolnikovo bolečino se lahko lajša s hlajenjem mesta dajanja. Hladimo ga 24 ur. Uporaba lokalne

infiltracije s kortikosteroidi, z ali brez raztopine natrijevega hidrogenkarbonata (8,4 %), hialuronske kisline in lokalno dajanje dimetilsulfoksida (DMSO) in hladnih obkladkov so se izkazali za različno učinkovite. Bolnika je potrebno nato skrbno spremljati, saj se nekroza lahko pojavi več tednov po ekstravazaciji. Če je potrebno, se za možnost odstranitve tkiva obrnite na plastičnega kirurga.

**Drugo** – Kot pri zdravljenju z drugimi citotoksičnimi zdravili so pri uporabi epirubicina sočasno poročali o pojavu tromboflebitisa in trombembolije, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).

**Sindrom tumorske lize** - Epirubicin lahko povzroči hiperurikemijo zaradi obsežnega purinskega katabolizma, ki spremlja povečano lizo neoplastičnih celic, ki jo povzroča zdravilo (sindrom tumorske lize). Zato je potrebno po začetnem zdravljenju oceniti ravni sečne kisline v krvi, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina. Hidracija, urinska alkalizacija in profilaksa z alopurinolom za preprečevanje hiperurikemije lahko minimalizirajo možne komplikacije sindroma tumorske lize.

**Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe** – Pri bolnikih s kompromitiranim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtskih učinkovin, vključno z epirubicinom, lahko cepljenje z živimi ali živimi-oslavljenimi cepivi povzroči resne ali usodne okužbe (glejte poglavje 4.5). Cepljenju z živimi cepivi se je pri bolnikih zdravljenih z epirubicinom potrebno izogibati. Uporabimo lahko mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je lahko odziv nanje zmanjšan.

**Reprodukativni sistem:** Epirubicin lahko povzroči genotoksičnost. Moški in ženske, ki se zdravijo z epirubicinom, morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijo. Bolnikom, ki bi po končanem zdravljenju želeli imeti otroke, se priporoča genetsko svetovanje, če je potrebno in na voljo (glejte tudi poglavje 4.6).

### **Natrij**

To zdravilo vsebuje 18 mg natrija na 5 ml vialo, kar je enako 0,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 35 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 89 mg natrija na 25 ml vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 266 mg natrija na 75 ml vialo, kar je enako 13,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 354 mg natrija na 100 ml vialo, kar je enako 17,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **Dodatna opozorila in previdnosti ukrepi za druge načine aplikacije zdravila**

**Intravezikalna aplikacija**– Aplikacija epirubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (kot so disurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, neprijeten občutek v sečnem mehurju, nekroza stene sečnega mehurja) in skrčenost mehurja. Posebno pozornost je potrebno posvetiti težavam pri uvajanju katetra (npr. obstrukcija sečnice zaradi velikih intravezikalnih tumorjev).

**Intraarterijska aplikacija**– Intraarterijska aplikacija epirubicina (transkatetska arterijska embolizacija za lokalizirano ali regionalno zdravljenje primarnega hepatocelularnega karcinoma ali jetrnih metastaz) lahko povzroči (poleg sistemske toksičnosti, ki je kvalitativno podobna tisti, ki je bila opažena po intravenski aplikaciji epirubicina) lokalizirane ali regionalne dogodke, ki vključujejo razjede želodca in dvanajstnika (verjetno zaradi refluksa zdravila v želodčno arterijo) in zoženje žolčevodov zaradi sklerozirajočega holangitisa, ki ga povzroči zdravilo. Ta način aplikacije lahko povzroči široko razširjeno nekrozo perfundiranega tkiva.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Epirubicin se večinoma uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Pojavi se lahko aditivna toksičnost, predvsem pri učinkih na kostni mozeg/hematoloških učinkih in gastrointestinalnih učinkih (glejte poglavje 4.4). Uporaba epirubicina v kombinacijski kemoterapiji z drugimi potencialno kardiotoksičnimi zdravili kot tudi sočasna uporaba drugih kardioaktivnih snovi (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov) zahteva spremljanje srčne funkcije tekom zdravljenja.

Epirubicin se obsežno presnavlja v jetrih. Sočasno zdravljenje, ki vpliva na jetrno funkcijo, lahko vpliva tudi na presnovo, farmakokinetiko, učinkovitost in/ali toksičnost epirubicina (glejte poglavje 4.4).

Antraciklinov, vključno z epirubicinom, se ne sme dajati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi učinkovinami, razen v primeru, če se natančno spremlja bolnikova srčna funkcija. Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po tem, ko so prenehali prejemati druge kardiotoksične učinkovine, predvsem takšne z dolgim razpolovnim časom, kot je trastuzumab, tudi lahko obstaja večja nevarnost, da pride do kardiotoksičnosti. Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28 - 38 dni in lahko ostane v obtoku do 27 tednov. Zato naj se zdravnik izogiba zdravljenju, ki temelji na antraciklinih, do 27 tednov po prenehanju zdravljenja z trastuzumabom, če je mogoče. Če se antraciklini uporabljajo pred tem, se priporoča skrbno spremljanje srčne funkcije.

Pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin, se je potrebno izogibati cepljenju z živimi cepivi. Uporablja se lahko mrtvo ali inaktivirano cepivo, vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan.

Zdravila, ki inducirajo encime citokroma P-450 (kot so rifampicin in barbiturati), lahko pospešijo presnovo epirubicina, kar zmanjša njegov učinek.

Cimetidin 400 mg dvakrat na dan, dan pred epirubicinijevim kloridom 100 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, je povzročil 50 % povečanje AUC epirubicina in 41 % povečanje AUC epirubicinola (pri slednjem  $p < 0,05$ ). AUC 7-deoksi-doksorubicinol aglikona in jetrni pretok krvi nista bila zmanjšana, tako da zmanjšana aktivnost citokroma P-450 ne pojasnjuje rezultatov.

Med zdravljenjem z epirubicinom je potrebno ukiniti dajanje cimetidina.

Če se paklitaksel daje pred epirubicinom, lahko paklitaksel povzroči povečane plazemske koncentracije nespremenjenega epirubicina in njegovih presnovkov, čeprav slednji niso ne toksični ne aktivni. V eni študiji je bila hematološka toksičnost večja, če je bil paklitaksel dan pred epirubicinom, v primerjavi z dajanjem za epirubicinom.

Sočasno dajanje paklitaksela ali docetaksela ni vplivalo na farmakokinetiko epirubicina, če je bil epirubicin dan pred taksanom.

Ta kombinacija se lahko uporabi pri postopni uporabi teh dveh učinkovin. Med infuzijo epirubicina in infuzijo paklitaksela mora miniti vsaj 24 ur.

Deksverapamil lahko spremeni farmakokinetiko epirubicina in lahko poveča njegove zaviralne učinke na kostni mozeg.

Rezultati ene študije kažejo, da lahko docetaksel poveča plazemske koncentracije presnovkov epirubicina, če se ga da takoj za epirubicinom.

Kinin lahko pospeši začetno distribucijo epirubicina iz krvi v tkiva in lahko vpliva na prerazdelitev epirubicina v eritrocite.

Sočasno dajanje interferona  $\alpha 2b$  lahko povzroči tako skrajšanje končnega eliminacijskega razpolovnega časa kot zmanjšanje celotnega očistka epirubicina.



Upoštevati je potrebno možnost izrazite motnje hematopoeze pri (predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (tj. citostatiki, sulfonamidi, kloramfenikol, difenilhidantoin, derivat amidopirina, antiretrovirusne učinkovine).

Predhodno dajanje večjih odmerkov (900 mg/m<sup>2</sup> in 1200 mg/m<sup>2</sup>) deksrazoksana lahko poveča sistemski očistek epirubicina, kar povzroči zmanjšanje AUC.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo antraciklina in deksrazoksana se lahko pojavi zvečana mielosupresija.

Kardiotoksičnost epirubicina se poveča z določenimi obsevanji in s predhodno ali sočasno uporabo drugih derivatov antraciklina (npr. mitomicina-C, dakarbazina, daktinomicina in verjetno tudi ciklofosfamida) ali drugih kardiotoksičnih snovi (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida, cisplatina, taksanov). Epirubicin lahko poveča učinek obsevanja v mediastinalnem predelu.

Če se epirubicin uporablja sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo popušcanje srca, npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov, je potrebno spremljati delovanje srca skozi celotno zdravljenje.

Sočasna uporaba s ciklosporinom lahko povzroči čezmerno imunosupresijo.

### ***Pediatrična populacija***

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje**

(Glejte poglavje 5.3)

### **Plodnost**

Epirubicin lahko povzroči poškodbe kromosomov v semenčicah pri ljudeh. Zato naj moški, ki prejemajo epirubicin, uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode in se, če je potrebno in mogoče, pozanimajo o možnostih shranjevanja sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja. Moškemu bolniku, ki se zdravijo z epirubicinom, se svetuje, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju.

Epirubicin lahko povzroči amenorejo ali prezgodnjo menopavzo pri ženskah pred menopavzo. Moški in ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem.

### **Nosečnost**

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da med zdravljenjem ne zanosijo in naj uporabljajo učinkovite metode kontracepcije. Podatki preizkusov na živalih kažejo na to, da lahko epirubicin škoduje plodu, če se ga da noseči ženski. Če se epirubicin uporablja med nosečnostjo (predvsem v prvem trimesečju) ali če ženska zanosi med jemanjem tega zdravila, je potrebno nosečnico seznaniti o potencialni nevarnosti za plod. Citostatična zdravila se smejo uporabljati le ob strogi indikaciji in če so bile potencialne koristi za mater pretehtane v primerjavi z možnimi negativnimi učinki na razmnoževanje.

Študije na nosečnicah ne obstajajo. Epirubicin se med nosečnostjo lahko uporablja le, če potencialne koristi opravičijo možna tveganja za plod.

### **Dojenje**

Ni znano, če se epirubicin izloča v materino mleko pri ljudeh. Ker se veliko zdravil, vključno z drugimi antraciklini, izloča v materino mleko pri ljudeh in zaradi možnosti resnih neželenih reakcij pri dojenčkih zaradi epirubicina, morajo matere prenehati z dojenjem, preden začnejo jemati to zdravilo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Učinki epirubicina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bili sistemsko raziskani. Vendar epirubicin lahko povzroča slabost in bruhanje, kar lahko začasno ovira sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z epirubicinom so opazili in poročajo o sledečih neželenih učinkih, ki se pojavljajo s sledečo pogostostjo: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $\leq 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Več kot 10 % zdravljenih bolnikov lahko pričakuje, da se bodo pojavili neželeni učinki. Najpogostejši neželeni učinki so mielosupresija, gastrointestinalni neželeni učinki, anoreksija, alopecija, okužbe.

| Vrsta organskega sistema  | Pogostost    | Neželeni učinki   |
|---|--------------|---|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>  | Pogosti      | Okužbe.   |
|   | Neznana      | Septični šok (lahko se pojavi kot posledica mielosupresije), sepsa, pljučnica.  |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</b> | Redki        | Akutna limfocitna levkemija, akutna mieloidna levkemija z ali brez predlevkemične faze pri bolnikih, ki se zdravijo z epirubicinom v kombinaciji z antineoplastičnimi snovmi, ki poškodujejo DNK. Te levkemije imajo kratko (1–3 let) latentnost. |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                                       | Zelo pogosti | Mielosupresija (levkopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija in febrilna nevtropenija).  |
|   | Občasni      | Trombocitopenija.   |
|   | Neznana      | Krvavitve in pomanjkanje kisika v tkivih kot posledica mielosupresije.  |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>  | Redki        | Anafilaksa (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije z ali brez šoka, vključno s kožnim izpuščajem, pruritusom, povišano telesno temperaturo in mrzlico).  |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>   | Pogosti      | Anoreksija, dehidracija.  |
|   | Redki        | Hiperurikemija (glejte poglavje 4.4).   |
| <b>Bolezni živčevja</b>   | Redki        | Omotičnost.   |
|   | Neznana      | Periferna nevropatija (pri velikih odmerkih), glavobol.   |
| <b>Očesne bolezni</b>   | Neznana      | Konjunktivitis, keratitis.  |
| <b>Srčne bolezni</b>  | Redki        | Kongestivno popuščanje srca (glejte poglavje 4.4) (dispneja, edem,  |

|  |              |  |
|--|--------------|--|
|  |              | hepatomegalija, ascites, pljučni edem, plevralne efuzije, galopni ritem), kardiotsičnost (npr. nepravilnosti na EKG, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV blok, kračni blok.                      |
| <b>Žilne bolezni</b>                                   | Pogosti      | Vročinski oblivi.  |
|  | Občasni      | Flebitis, tromboflebitis.  |
|  | Neznana      | Šok, tromboembolizem, vključno s pljučnimi embolizmi (v redkih primerih s smrtnim izidom).   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                | Pogosti      | Mukozitis (lahko se pojavi 5 do 10 dni po začetku zdravljenja), ezofagitis, stomatitis, bruhanje, driska, ki lahko povzroči dehidracijo, navzea (navzea in bruhanje se pogosto pojavita v prvih 24 urah (pri skoraj vseh bolnikih)). |
|  | Neznana      | Erozija membrane ustne sluznice, razjede v ustih, bolečina v ustih, občutek pekoče sluznice, krvavitev v ustih (hemoragija) in bukalna pigmentacija.   |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                        | Zelo pogosti | Alopecija (pri 60–90 % bolnikov. Vključuje zmanjšano rast brade pri moških. Alopecija je odvisna od velikosti odmerka in je v večini primerov reverzibilna).   |
|  | Redki        | Urtikarija, pruritis, lokalne eritematozne reakcije vzdolž vene, ki je bila uporabljena za injiciranje.  |
|  | Neznana      | Lokalna toksičnost, izpuščaji, srbenje, kožne spremembe, eritem, zardevanje, spremembe kože in nohtov (hiperpigmentacija), fotosenzitivnost, preobčutljivost kože, ki je bila izpostavljena radiaciji («radiation recall» reakcija). |
| <b>Bolezni sečil</b>                                   | Zelo pogosti | Rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po prejemu zdravila.  |
|  | Neznana      | Proteinurija pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke.   |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                     | Redki        | Amenoreja, azoospermija.   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> | Pogosti      | Eritem na mestu infuzije.  |
|  | Redki        | Splošno slabo počutje, astenija, povišana telesna temperatura, mrzlica, hiperpireksija.  |
|  | Neznana      | Lokalna bolečina, hud celulitis, nekroza tkiva, fleboskleroza po naključnem  |

|  |         |   |
|--|---------|---|
|  |         | injiciranju izven vene.   |
| <b>Preiskave</b>                                     | Redki   | Spremembe v ravneh transaminaze.  |
|  | Neznana | Asimptomatično zmanjšanje iztisne frakcije levega prekata.  |
| <b>Poškodbe, zastrupitev in proceduralni zapleti</b> | Pogosti | Pojavil se je kemični cistitis, včasih s krvavitvijo, po intravezikalnem dajanju (glejte poglavje 4.4). |

*Intravezikalno dajanje:*

Ker se po intravezikalnem dajanju reabsorbira le majhna količina aktivne učinkovine, so hudi sistemski neželeni učinki na zdravilo kot tudi alergične reakcije redki. Pogosto poročajo o lokalnih reakcijah, kot je pekoč občutek in pogosto mokrenje (polakisurija). Poročali so tudi o bakterijskem ali kemičnem cistitisu (glejte poglavje 4.4). Ti neželeni učinki so večinoma reverzibilni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Akutno preveliko odmerjanje epirubicina povzroči hudo mielosupresijo (večinoma levkopenijo in trombocitopenijo), gastrointestinalne toksične učinke (večinoma mukozitis) in akutne srčne zaplete. Med tem časom je potrebna transfuzija krvi in izolacija v sterilni sobi.

Pri uporabi antraciklinov poročajo tudi o latentnem srčnem odpovedovanju od več mesecev do let po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike je potrebno skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki srčnega odpovedovanja, je potrebno bolnike zdraviti v skladu s konvencionalnimi smernicami.

Zdravljenje:

Simptomatično. Epirubicina ne moremo odstrani z dializo.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI****5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antraciklini in sorodne učinkovine.

Oznaka ATC: L01DB03

Mehanizem delovanja epirubicina je povezan s sposobnostjo zdravila, da tvori komplekse z DNK. Študije celičnih kultur so pokazale, da epirubicin hitro prehaja v celico in se tam nahaja v jedru, kjer inhibira sintezo nukleinskih kislin in mitozo. Epirubicin se je izkazal za učinkovitega pri številnih eksperimentalnih tumorjih, vključno z levkemijami L 1210 in P 388, sarkomi SA 180 (čvrsti in ascitični), melanom B 16, karcinom dojke, Lewisov pljučni karcinom in karcinom kolona 38. Zdravilo

je pokazalo aktivnost tudi proti humanemu tumorju, presajenem v atimične gole miši (melanom, raki dojke, pljuč, prostate in jajčnikov).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic so nivoji epirubicina v plazmi po intravenskem dajanju 60–150 mg/m<sup>2</sup> epirubicinijevega klorida v obliki trieksponentne padajoče krivulje, z zelo hitro prvo fazo in počasno končno fazo. Povprečen razpolovni čas je okoli 40 ur. Odmerki so v okvirih farmakokinetične linearnosti, tako glede plazemskega očistka kot presnove. Študije porazdelitva na podganah so pokazale, da epirubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Visok očistek plazme (0,9 l/min) kaže na to, da je vzrok počasnega izločanja velik volumen porazdelitve.

**Biotransformacija** Najpomembnejši identificirani presnovki so epirubicinol (13-OH epirubicin), glukuronidi epirubicina in epirubicinola. Epirubicin se loči od doksorubicina po 4'-O-glukuronidaciji, kar razloži hitrejšo eliminacijo epirubicina in njegovo zmanjšano toksičnost. Plazemske ravni najpomembnejšega presnovka epirubicinola so vedno nižje od nespremenjene učinkovine in potekajo skoraj vzporedno.

### *Izločanje*

Približno 9–10 % danega odmerka se izloči preko urina v 48 urah. Epirubicin se v glavnem izloča preko jeter; približno 40 % odmerka se nahaja v žolču v približno 72 urah. Motnja delovanja jetrne funkcije povzroča višje ravni v plazmi in potrebuje prilagoditev odmerka.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po ponovljenih odmerkih epirubicina pri podganah, kuncih in psih so bili tarčni organi hemolifopoetični sistem, gastrointestinalni trakt, ledvice, jetra in reproduktivni organi. Epirubicin je bil tudi kardiotoksičen pri podganah, kuncih in psih. Epirubicin, kot drugi antraciklini, je pokazal mutagene, genotoksične, embriotoksične in kancerogene lastnosti pri podganah.

Peri/postnatalne študije pri podganah so pokazale škodljive učinke na naraščaj pri kliničnih odmerkih. Ni znano, če se epirubicin izloča v materino mleko.

Pri podganah in kuncih niso opazili malformacij, vendar je podobno kot druge antracikline in citotoksična zdravila epirubicin treba smatrati kot potencialno teratogenega.

Študije na živalih kažejo, da ima epirubicin bolj ugoden terapevtski indeks in manjšo kardiotoksičnost kot doksorubicin.

Študija lokalne tolerance pri podganah in miših je pokazala, da ekstravazacija epirubicina povzroča nekrozo tkiva.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid  
klorovodikova kislina, za uravnavanje pH  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Izogibajte se dolgotrajnemu stiku z alkalnimi raztopinami, ker lahko to povzroči hidrolizo. Zdravila Epirubicin Teva ne smemo mešati s heparinom zaradi možnosti nastanka precipitativ.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, z izjemo zdravil, omenjenih v poglavju 6.6.

### 6.3. Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo Epirubicin Teva lahko razredčimo z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali 50 mg/ml (5 %) glukozo in ga damo intravensko. Za intravezikalno dajanje mora biti zdravilo razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali sterilno vodo.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta prikazani spodaj:

| <b>Viaflo (ne-PVC) vrečka</b>        | <b>Hladilnik<br/>2 °C - 8 °C</b> | <b>Sobna temperatura<br/>15 °C- 25 °C, sobna svetloba</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| 9 mg/ml (0,9%) NaCl za injiciranje   | 28 dni                           | 14 dni  |
| 50 mg/ml (5%) glukozo za injiciranje | 28 dni                           | 28 dni  |
| <b>Polipropilenska brizga</b>        |                                  |   |
| <b>Polipropilenska brizga</b>        | <b>Hladilnik<br/>2 °C- 8 °C</b>  | <b>Sobna temperatura<br/>15 °C- 25 °C, sobna svetloba</b> |
| 9 mg/ml (0,9%) NaCl za injiciranje   | 28 dni                           | 14 dni  |
| voda za injiciranje                  | 28 dni                           | 7 dni   |
| nerazredčeno                         | 28 dni                           | 14 dni  |

Z mikrobiološkega vidika je potrebno zdravilo takoj uporabiti. Če se ga ne uporabi takoj, sta čas shranjevanja odprtega zdravila in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno niso daljša od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila in za shranjevanje po odprtju glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje raztopine za injiciranje v hladilniku lahko povzroči, da zdravilo postane želatinasto. Tako zdravilo se bo spremenilo v rahlo viskozno do tekočo raztopino po dveh do največ štirih urah ekvilibracije pri kontrolirani sobni temperaturi (15 °C–25 °C).

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Epirubicin Teva 2 mg/ml je na voljo v brezbarvnih steklenih vialah tipa 1 z zamaškom iz bromobutilne gume, aluminijasto zaporko in natičnim pokrovom, v pakiranjih s po 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml in 100 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pripravo raztopine za infundiranje lahko opravi le izurjeno osebje v aseptičnih pogojih.

Priprava raztopine za infundiranje mora biti opravljena v za to določenem aseptičnem prostoru.

Osebje, ki rokuje z zdravilom Epirubicin Teva, mora nositi zaščitne rokavice, očala in masko.

Zdravilo Epirubicin Teva se lahko razredčimo z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali 50 mg/ml ( 5 %) glukozo in ga damo intravensko. Raztopina mora biti pripravljena neposredno pred uporabo.

Za intravezikalno dajanje mora biti zdravilo razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) NaCl ali sterilno vodo. Koncentracija razredčene tekočine mora biti 0,6–1,6 mg/ml.

Zdravilo Epirubicin Teva ne vsebuje konzervansov in je tako primerno le za enkratno uporabo. Po uporabi je potrebno neuporabljeno zdravilo uničiti v skladu s pravili za citostatične snovi. Glejte tudi poglavje »Odstranjevanje«.

Inaktivacija politega ali puščajočega zdravila se doseže z 10 mg/ml (1 %) raztopino natrijevega hipoklorita ali enostavno s fosfatnim pufrom (pH >8), dokler se raztopina ne razbarva. Vsa čistilna sredstva je potrebno odstraniti v skladu z navodili iz poglavja »Odstranjevanje«.

Nosečnice ne smejo priti v kontakt s citostatičnimi snovmi.

Izločke in bruhanje je potrebno odstraniti previdno.

Poškodovano vialo je potrebno obravnavati kot nevaren odpadke. Nevarni odpadki morajo biti shranjeni v primernih in posebej označenih posodah za odpadke. Glejte poglavje »Odstranjevanje«.

### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo, vsi materiali, uporabljeni pri pripravi in dajanju, ali ki so prišli v stik z epirubicinjevim kloridom na kakršenkoli način, morajo biti odstranjeni v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## 8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00556/001 (1 viala s 5 ml raztopine)  
H/10/00556/002 (1 viala z 10 ml raztopine)  
H/10/00556/003 (1 viala s 25 ml raztopine)  
H/10/00556/004 (1 viala s 75 ml raztopine)  
H/10/00556/005 (1 viala s 100 ml raztopine)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.07.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 29.08.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

09.09.2020